

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 35/78, 7/48	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/11035 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. April 1995 (27.04.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03445 (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Oktober 1994 (20.10.94) (30) Prioritätsdaten: G 93 16 320.7 U 20. Oktober 1993 (20.10.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BENI-MED NATÜRLICHE HEILMITTEL GMBH & CO. VERTRIEBS KG [DE/DE]; Joachim-Friedrich-Strasse 16, D-10711 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HANSMANN, Richard [DE/DE]; Beni-Med Natürliche Heilmittel GmbH & Co. Vertriebs KG, Joachim-Friedrich-Strasse 16, D-10711 Berlin (DE). (74) Anwalt: VONNEMANN, Gerhard; An der Alster 84, D-20099 Hamburg (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(54) Title: COSMETIC PREPARATION WITH ANTI-VIRAL ACTION FOR TOPICAL APPLICATION (54) Bezeichnung: KOSMETISCHE ZUBEREITUNG MIT ANTIVIRALER WIRKUNG ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG (57) Abstract <p>The invention concerns preparations, e.g. cosmetic or pharmaceutical preparations, with an anti-viral action for topical application. Used as the active substance is extract of St. John's wort, and the preparations can be applied in the form of an ointment, cream, spray or lipstick. The anti-viral action of the preparation make them particularly suitable for use in the therapy of herpes infections.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung befaßt sich mit Zubereitungen, zum Beispiel kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen mit antiviraler Wirkung zur topischen Anwendung. Als Wirkstoff wird Johanniskraut-Extrakt verwendet, als Darreichungsformen können Salben, Cremes, Sprays und Lippenstifte eingesetzt werden. Die Präparate haben antivirale Wirkung und eignen sich insbesondere zur Therapie von Herpeserkrankungen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Beschreibung

Kosmetische Zubereitung mit antiviraler Wirkung zur topischen Anwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft Zubereitungen, zum Beispiel kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen, mit antiviraler Wirkung zur topischen Anwendung.

Es ist bekannt, daß die Verwendung von Haut- und Nährcremes, Ölen, Masken und anderen Hautpflegemitteln, die Wirkstoffe wie Vitamine, Hormone, Phosphate, Stearine, Fermente, Aminosäuren sowie tierische oder pflanzliche Extrakte enthalten in der Kosmetik von außen einen günstigen Einfluß auf den Zustand der Haut ausüben.

Solche Hautpflegemittel sollen beispielsweise die Durchblutung der Haut fördern, bindegewebsfestigend und zellerneuernd wirken, Schutz vor den schädlichen Wirkungen der UV-Strahlung bieten, den Feuchtigkeitsgehalt der Haut beeinflussen und heilend bei entzündlichen Erkrankungen sein.

Es sind unterschiedliche Rezepturen bekannt für die Herstellung von Pflegemitteln zur topischen Anwendung. Salben enthalten als Grundlage Lanolin. Sind Salben wasserhaltig, werden sie als Cremes bezeichnet, enthalten sie feste Bestandteile, als Pasten.

Als weitere Darreichungsform werden Lösungen angeboten. Diese enthalten als Lösungsmittel meist Wasser oder Alkohol. Durch den Zusatz von mit Wasser nicht

ORIGINAL UNTERLAGEN

mischbaren Ölen erhält man Emulsionen, die meist auch einen Emulsionsverstärker enthalten. Durch den Zusatz unlöslicher fester Bestandteile erhält man Suspensionen. Ferner ist bekannt, daß Lippenstifte meist aus Wachs und Ölen bestehen.

Alle oben genannten Formulierungen enthalten in unterschiedlicher Menge gesetzlich zugelassene Farbstoffe, Perlsubstanzen, Konservierungsmittel, Antioxidantien und Pflegestoffe.

Es ist ein sich zunehmend entwickelndes Bedürfnis von Verbrauchern, die Anwendung pflegender Kosmetika zu verbinden mit einer medizinischen Behandlung, insbesondere bei entzündlichen Erkrankungen von Haut und Schleimhäuten beispielsweise verursacht durch Herpesviren.

Die Verwendung des Johanniskrauts als Arzneipflanze zur Behandlung verschiedener Indikationen ist schon seit dem Altertum bekannt. Üblicherweise wird die Pflanze in Form von Extrakten verarbeitet, hier gibt es Flüssigextrakte, Spissum-Extrakte und Trockenextrakte. Unter Flüssigextrakt versteht man einen Auszug der Arzneipflanze in einem geeigneten Lösungsmittel, wird der Flüssigextrakt bis zur öligen Konsistenz konzentriert, erhält man ein Spissum-Extrakt, wird das Lösungsmittel vollständig entfernt, einen Trockenextrakt. Verfahren zur Extraktion von Arzneipflanzen sind im deutschen Arzneimittelkodex beschrieben.

Bei äußerer Anwendung wird Johanniskraut wegen seiner wundheilenden Eigenschaften eingesetzt. Es entfaltet besonders bei rauher und empfindlicher Haut eine

günstige Wirkung. Die besondere Regenerationsfähigkeit von infiziertem Gewebe mit schlechter Heilungstendenz wird dem ätherischen Öl des Johanniskrauts zugeschrieben.

In der DE-OS 24 06 452 wird eine Salbe für die Behandlung von Brandwunden und ein Verfahren zu deren Herstellung beschrieben. Als Wirkstoff enthält diese Salbe Johanniskrautextrakt.

Weiterhin wird Johanniskraut als mildes Psychopharmakon zur Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen eingesetzt. Vorteil ist die gute Verträglichkeit der Droge bei nur geringen Nebenwirkungen und die wegen der natürlichen Herkunft erhöhte Akzeptanz bei Arzt und Patient.

Als eine der unerwünschten Nebenwirkungen bei der Verabreichung von Johanniskraut tritt in einigen Fällen eine erhöhte Photosensibilisierung der Haut auf. Besonders oft wird dies bei einer systemischen Therapie beobachtet, da hier höhere Dosen des Arzneimittels gegeben werden müssen, um eine ausreichende Konzentration am Wirkort zu erreichen. In diesem Fall ist der Wirkstoff über den gesamten Körper verteilt.

Die Aufgabe der Erfindung besteht deshalb darin, Zubereitungen zum Beispiel kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen mit antiviraler Wirkung zur topischen Anwendung bereitzustellen, die diese Nachteile nicht aufweisen, eine gute antivirale Wirkung besitzen, pflegend sind und eine hohe Konzentration des Wirkstoffes am Ort des erkrankten Gewebes ermöglichen.

Es wurde nunmehr gefunden, daß diese Aufgabe durch Zubereitungen, zum Beispiel kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen mit antiviraler Wirkung zur topischen Anwendung gelöst wird, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sie als antiviralen Wirkstoff, vorzugsweise gegen Herpesviren, Johanniskrautextrakt enthalten.

Mittels des erfindungsgemäßen Einsatzes an Johanniskrautextrakt ist es möglich, unter Verwendung natürlicher Wirkstoffe kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen zu erhalten, die eine hohe antivirale Wirkung, insbesondere gegen HSV-1- und HSV-2-Viren aufweisen.

Sie können sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch verwendet werden. Unter Johanniskrautextrakt versteht man im Sinne dieser Erfindung einen Johanniskraut-Flüssigextrakt, einen Spissum-Extrakt oder einen Trockenextrakt jeweils von natürlicher Herkunft, Zubereitung entsprechend dem deutschen Arzneimittelkodex.

Der Trocken-Extrakt ist bezogen auf die Zubereitung in Mengen von 2 bis 30 Gew.%, vorzugsweise 5 bis 25 Gew.%, insbesondere 20 Gew.% in der Zubereitung enthalten.

Der Spissum-Extrakt ist, bezogen auf die Zubereitung in Mengen von 2 bis 15 Gew.%, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.%, insbesondere 5 Gew.%, bezogen auf die Zubereitung enthalten.

Wird Flüssigkeit eingesetzt, so ist dieser in Mengen von 5 bis 60 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 50 Gew.%, insbesondere 40 Gew.%, bezogen auf die Zubereitung enthalten.

Im Johanniskrautextrakt sind Hypericin und Pseudohypericin in Mengen von 0,02 bis 1,2 Gew.%, vorzugsweise 0,5 Gew.% enthalten, der Gehalt an Gesamthypericin wird entsprechend dem deutschen Arzneimittelkodex als Dianthrone bestimmt und als Hypericin berechnet.

Eine bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung enthält als Zusatz einen oder mehrere lösungsvermittelnde Stoffe, welche die Wirkung des Johanniskrautextrakts bzw. dessen wesentlichen Inhaltsstoffen verbessern in Mengen von 0,5 bis 2 Gew.%, insbesondere 1 Gew.%, bezogen auf die Zubereitung.

Als lösungsvermittelnde Stoffe sind besonders ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, wie zum Beispiel Polyethoxysorbitanlaurat, Polyethoxysorbitanpalmitat, Polyethoxysorbitanstearat, Polyethoxysorbitantristearat, Polyethoxysorbitantrioleat, zu nennen. Ein bevorzugter derartiger Fettsäureester ist das unter der Bezeichnung TWEEN 80 (ICI) im Handel erhältliche Produkt, das die Wirksamkeit von Hypericin und Pseudohypericin um ein Vielfaches erhöht.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Zubereitung als Zusatz einen lösungsvermittelnd wirkenden Stoff mit lokalanästhetischer Wirkung, und zwar in Mengen von 1 bis 3 Gew.%, insbesondere 2 Gew.%, bezogen auf die

Zubereitung. Ein derartiger Zusatz wirkt im besonderen schmerzlindernd im Hinblick auf die mit Herpes in der Regel einhergehenden schmerzhaften einzelnen Bläschen, Bläschengruppen und Entzündungen.

Als lösungsvermittelnder Stoff mit lokalanästhetischer Wirkung sind im besonderen Fettalkoholpolyglykolether zu erwähnen. Ein geeigneter derartiger Stoff ist das im Handel unter der Bezeichnung Dehydol KE 2567 (CTFA-Bezeichnung: Laureth-6) erhältliche Produkt.

Schließlich enthält die erfindungsgemäße Zubereitung in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ein antiphlogistisch wirkendes Mittel, und zwar in Mengen von 0,05 bis 0,1 Gew.%, insbesondere von 0,07 Gew.%, bezogen auf die Zubereitung.

Ein geeignetes antiphlogistisch wirkendes Mittel ist aus Kamille oder den Knospen einiger Pappelarten gewonnene α -Bisabolol.

Als Darreichungsform kann eine Zubereitung in Form von Salbe, Creme oder Paste auf der Basis üblicher Salben-, Creme- oder Pastenbestandteile erfolgen. Diese Zubereitung ist besonders bei großflächiger Anwendung günstig.

Eine weitere Form der Zubereitung kann ein Spray sein, vorzugsweise ein Intimspray, insbesondere gegen Herpeserkrankungen des Genitalbereiches.

Wird die Zubereitung ohne Verwendung von Alkohol hergestellt, ist sie besonders gut verträglich.

Weiterhin kann die Zubereitung auch Lösung, Emulsion oder Paste erfolgen.

In einer bevorzugten Form erfolgt die Zubereitung als Lippenstift auf der Basis der üblichen Lippenstiftbestandteile. Der Lippenstift ermöglicht es, besonders genau den gewünschten Wirkort, auch an anderen Stellen als Lippen, zu treffen

Ausschließlich zum Zwecke der Erläuterung der erfindungsgemäßen Lösung werden im folgenden Beispiele für die kosmetische Zubereitung von johanniskrauthaltigen Produkten gegeben.

Man stellt nach der Erfindung Creme auf bekannte Weise aus dem Gemisch folgender Bestandteile her:

Hypericum-Spissum-Extrakt	
(Gesamthypericingehalt 0,5%)	10,0 g
Glycerol mono stearat	2,4 g
Cetylalkohol	1,6 g
mittelfettige Triglyceride	3,0 g
weiße Vaseline	10,2 g
Macrogol-1000-glycerolmonostearat	2,8 g
Propylenglycol	4,0 g
gereinigtes Wasser	16,0 g

Eine weitere Zubereitung für die Creme ist aus folgenden Bestandteilen möglich:

Johanniskraut-Flüssigextrakt	
(Gesamthypericingehalt 0,05%)	20,0 g
Glycerolmonostearat	1,2 g
Cetylalkohol	1,8 g
mittelfettige Triglyceride	2,25 g
weiße Vaseline	1,65 g
Macrogol-100-glycerolmonostearat	2,1 g

Propylenglykol	3,0 g
gereinigtes Wasser	12,0 g

Eine erfindungsgemäße Herstellung einer Salbe erfolgt auf bekannte Weise aus einem Gemisch folgender Bestandteile:

Johanniskraut Trockenextrakt (Gesamthypericingehalt 0,6%)	2,5 g
1,2-Propandiol	2,0 g
Glycerol	4,5 g
wasserfreies Eucerin	ad 50,0 g

Eine Lösung zur vaginalen Anwendung, gleichermaßen als Pumpspray verwendbar, wird nach der Erfindung aus einem Gemisch folgender Bestandteile hergestellt:

Johanniskraut-Trockenextrakt (Gesamthypericingehalt 0,5%)	5,0 g
Glycerol	21,25 g
Sorbitan Monostearat	0,5 g
Macrogolstearat 400	0,15 g
mittelfettige Triglyceride	1,25 g
Kaliumsorbat	0,1 g
wasserfreie Citronensäure	0,0125 g
gereinigtes Wasser	ad 100,0 g

Der Johanniskrautextrakt wird durch Anreiben mit den oben genannten Substanzen in geeigneter Weise so solubilisiert, daß eine schwebstofffreie Suspension entsteht, die als Pumpspray-Flüssigkeit zur vaginalen Anwendung geeignet ist.

Lippenstifte werden auf die bekannte Weise aus einem Gemisch folgender Substanzen hergestellt:

	<u>Gew. %</u>
Isco-Care 100	0,80
Tex Wax MP 121	12,00
Cetiol MM	1,00
Amerchol CAB	1,00
Indopol H 100	25,00
Vaseline, weiß	44,23
Tween 80	1,00
Parsol MCX	1,00
Parsol 1789	0,50
Titandioxid Kronos 1171	4,00
Johanniskraut-Trockenextrakt (Gesamthypericingehalt 0,5%)	5,00
Vitamin-E-Acetat	1,00
Dehydol KE 2567 (Laureth-6)	2,00
d,l-Campher synth.	0,10
Eukalyptusöl DAB 10	0,80
Frescolat Typ ML	0,50
α -Bisabolol, links	0,07
	100,00

Eine alternative Zubereitungsform für Lippenstifte wird im folgenden beschrieben:

Johanniskraut-Trockenextrakt (Gesamthypericingehalt 1,0%)	2 g
Petrolatum	55,0 g
Lanolin	21,0 g
Paraffin	9,0 g
hydrierte Cocoglyceride	1,0 g
Carnauba	0,6 g

Polysorbat 80	0,5 g
Talk	1,1 g
Titan (IV)oxid	2,0 g
Tocopheryl-acetat	1,0 g
Eucalyptusöl	0,9 g

Die gewählten Beispiele stellen allenfalls eine typische Zubereitung dar und können unter Zugrundelegung der erfindungsgemäßen Lösung von jedem Fachmann leicht und in weiten Grenzen variiert werden.

Der Anspruch aus der beschriebenen Erfindung wird ausdrücklich auch auf diese möglicher Varianten der Grundrezepturen erhoben.

Patentansprüche

1. Zubereitung, zum Beispiel kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung, mit antiviraler Wirkung zur topischen Anwendung, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß sie als antiviralen Wirkstoff, vorzugsweise gegen Herpesviren, Johanniskraut-Extrakt enthält.
2. Zubereitung nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß sie Johanniskraut-Extrakt als Trockenextrakt in Mengen von 2 bis 15 Gew.%, vorzugsweise 2 bis 10 Gew.%, insbesondere 5 Gew.% bezogen auf die Zubereitung enthält.
3. Zubereitung nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß sie Johanniskraut-Extrakt als Hypericin-Spissum-Extrakt in Mengen von 2 bis 30 Gew.%, vorzugsweise 5 bis 25 Gew.%, insbesondere 20 Gew.% bezogen auf die Zubereitung enthält.
4. Zubereitung nach Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß sie Johanniskraut-Extrakt als Johanniskraut-Flüssig-Extrakt in Mengen von 5 bis 60 Gew.%, vorzugsweise 10 bis 50 Gew.%, insbesondere 40 Gew.% bezogen auf die Zubereitung enthält.
5. Zubereitung nach Anspruch 1, 2, 3, oder 4, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t, daß im Johanniskraut-Extrakt Hypericin und

Pseudohypericin in Mengen von 0,02 bis 1,2 Gew.%, insbesondere 0,5 Gew.%, enthalten sind.

6. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie zusätzlich einen oder mehrere lösungsvermittelnde Stoffe für Johanniskraut-Extrakt oder dessen wesentliche Inhaltsstoffe, Hypericin und Pseudohypericin, enthält.
7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der lösungsvermittelnde Stoff in Mengen von 0,5 bis 2,0 Gew.%, insbesondere 1,0 Gew.%, bezogen auf die Zubereitung, enthalten ist.
8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der lösungsvermittelnde Stoff ein ethoxylierter Sorbitanfettsäureester ist.
9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der lösungsvermittelnde Stoff Polyethoxysorbitanoleat, wie "TWEEN 80", ist.
10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Lösungsmittelverstärker mit lokalanästhetischer Wirksamkeit enthält.
11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Lösungsmittelverstärker mit lokalanästhetischer Wirksamkeit in Mengen von 1

bis 3 Gew.%, insbesondere 2 Gew.%, bezogen auf die Zubereitung, enthalten ist.

12. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Lösungsmittelverstärker mit lokalanästhetischer Wirksamkeit ein Fettalkoholpolyglykolether, vorzugsweise Dehydol KE 2567 (CFTA-Bezeichnung: Laureth-6) ist.
13. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein antiphlogistisch wirkendes Mittel, vorzugsweise α -Bisabolol, enthält.
14. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das antiphlogistisch wirkende Mittel in Mengen von 0,05 bis 5 Gew.%, insbesondere 0,1 Gew.%, bezogen auf die Zubereitung, enthalten ist.
15. Zubereitung nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung in Form von Salbe, Creme oder Paste auf der Basis üblicher Salben-, Creme- oder Pastenbestandteile erfolgt.
16. Zubereitung nach Anspruch 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Spray erfolgt, vorzugsweise als Intimspray, insbesondere zur Vorbeugung und Behandlung von Herpeserkrankungen im Genitalbereich.

17. Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung ohne Verwendung von Alkohol erfolgt.
18. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung als Lösung, Emulsion oder Suspension, erfolgt.
19. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung in Form von Lippenstift auf der Basis üblicher Lippenstiftbestandteile erfolgt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

EP 94/03445

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K35/78 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 256 452 (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT LTD) 24 February 1988 see page 2, line 1 - page 4, line 4 see page 5, line 1 - page 7, line 17 ----	1-19
X	US,A,4 898 891 (DAVID LAVIE ET AL.) 6 February 1990 see column 1, line 1 - column 4, line 12 see column 5, line 9 - column 7, line 56 -----	1-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 December 1994

Date of mailing of the international search report

02.01.95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patendaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Intern. al Application No.

PCT/EP 94/03445

Patent document cited in search report	Publication date	Patent member	Publication date
EP-A-0256452	24-02-88	DE-D- 3788016	09-12-93
		DE-T- 3788016	03-03-94
		US-A- 5047435	10-09-91
		US-A- 5049589	17-09-91

US-A-4898891	06-02-90	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K35/78 A61K7/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 256 452 (YEDA RESEARCH AND DEVELOPMENT LTD) 24. Februar 1988 siehe Seite 2, Zeile 1 - Seite 4, Zeile 4 siehe Seite 5, Zeile 1 - Seite 7, Zeile 17 ----	1-19
X	US,A,4 898 891 (DAVID LAVIE ET AL.) 6. Februar 1990 siehe Spalte 1, Zeile 1 - Spalte 4, Zeile 12 siehe Spalte 5, Zeile 9 - Spalte 7, Zeile 56 -----	1-19



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

'E' Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

'&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. Dezember 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02.01.95

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Rempp, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 94/03445

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied Patentf.	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0256452	24-02-88	DE-D- 3788016	09-12-93
		DE-T- 3788016	03-03-94
		US-A- 5047435	10-09-91
		US-A- 5049589	17-09-91

US-A-4898891	06-02-90	KEINE	

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)